# Bemerkungen über das Picrotoxin.

Von **L. Barth** und **M. Kretschy.**

Im dritten Hefte des 222. Bandes der Annalen der Chemie (pag. 313 u. f.) veröffentlicht Herr Ernst Schmidt eine längere Abhandlung über das Picrotoxin, in der er seine und seiner Schüler Erfahrungen über diesen Körper zusammenstellt, ohne, wenigstens im Wesentlichen, dem schon Bekannten Neues hinzuzufügen[1]. Es findet sich in dieser Abhandlung der folgende Passus:

„Die Erfahrungen, welche ich im Vereine mit Herrn Löwenhardt bei der Untersuchung des Picrotoxins gesammelt und bereits vor einiger Zeit zum Theile veröffentlicht habe, stehen durchaus nicht im Einklang mit den erwähnten Angaben von Barth und Kretschy, wohl aber stimmen dieselben überein mit den Untersuchungsresultaten von Paternó und Oglialoro, welche die einheitliche Natur des Picrotoxins auch nach dem Erscheinen der Publication ersterer Forscher noch aufrecht zu erhalten suchten."

Darnach möchte es scheinen als ob unsere Beobachtungen und Analysen unrichtig gewesen wären und als ob sich die Frage ausschliesslich darum drehen würde: Ist das alte Picrotoxin ein

---

[1] Es geht dies daraus hervor, dass unsere Erwiderung auf die Angriffe von Paternó und Oglialoro (Zur Picrotoxinfrage, Monatshefte II, pag. 796 u. f.), die zugleich auch die kurze Mittheilung von Schmidt und Löwenhardt (Berl. Ber. 1881 pag. 818) berührt, bis auf einige Punkte ebenso gut heute als Entgegnung auf die letzten Ausführungen von Schmidt geschrieben sein könnte, und wir müssen die geehrten Fachgenossen, welche sich für diese, allerdings gegen unseren Willen so breit getretene Frage interessiren sollten, bitten, nach der Abhandlung von Schmidt unsere oben citirte einer kurzen Aufmerksamkeit zu würdigen.

Gemisch oder eine Verbindung. Beidem aber müssen wir widersprechen. Wir sehen uns genöthigt zu wiederholen, dass das Wesentliche, was man über Zusammensetzung, Trennung, Eigenschaften, Krystallform etc. der beiden im alten Picrotoxin vorkommenden Körper weiss, zuerst von uns mitgetheilt wurde. Auch unsere thatsächlichen Angaben sind alle bestätiget worden, es sei denn, dass man in die Richtigkeit einiger Analysen Zweifel setzte. Nur zwei Schlüsse, die wir aus unseren Beobachtungen gezogen haben, wurden angefochten, nämlich: das alte Picrotoxin sei ein Gemisch und den für das Picrotoxin gefundenen analytischen Werthen entspreche am besten die Formel $C_{25}H_{30}O_{12}$.

Was den ersten Punkt betrifft, so sind die Gründe für und wider schon mehrmals gegen einander geltend gemacht worden.

Unser Hauptargument war Folgendes: Das alte Picrotoxin lässt sich durch indifferente Lösungsmittel bei Temperaturen unterhalb 100° und ohne irgend etwas aufzunehmen oder abzuspalten in zwei ganz verschiedene Körper trennen. Wir glaubten aus diesem Umstande schliessen zu dürfen, dass das alte Picrotoxin keine Verbindung, sondern ein Gemenge, allerdings ein schwierig trennbares sei. Dies wurde noch dadurch unterstützt, dass die verschiedenen Chemiker, welche das Picrotoxin analysirt haben, Zahlen für den C-Gehalt fanden, die unter einander um mehr als zwei Percent differirten, ein Umstand, der doch nicht bloss schlechtweg als „Versuchsfehler“ hingestellt werden konnte.

Ein Hauptargument aber für Schmidt, das alte Picrotoxin als eine lose Verbindung anzusprechen, soll die Constanz der Zusammensetzung sein. Wir müssen gestehen, dass uns ein solcher Schluss unverständlich erscheint. Denn selbst abgesehen von den früheren Analysen, differiren die von Schmidt ausgeführten unter sich um reichlich ein Procent im C-Gehalte. Es kommen von 59·10 bis 60·17 nahezu alle Werthe von Zehntel zu Zehntel Procent für Kohlenstoff vor, z. B. C = 59·10 — 59·25 — 59·36 — 59·44 — 59·57 — 59·67 — 59·66 — 59·86 — 59·95 — 60·00 — 60 17 Procent.

Wir dürfen wohl die Frage stellen: Heisst man das eine constante Zusammensetzung? Darf man aus solchen Zahlen Mittelwerthe ziehen? Wir glauben nicht, und wenn Herr

Schmidt seine Analysen für einigermassen richtig hält, so muss er selber zugestehen, dass diese Differenzen nur in der Verschiedenheit der Substanzen ihren Grund haben können.

Wir sind überzeugt, dass das alte Picrotoxin bald mehr, bald weniger Picrotin enthält, dass es also ein Gemisch ist, selbst wenn man eine gewisse Combination von neuem Picrotoxin und Picrotin als eine Verbindung gelten lassen will, man müsste denn diese sogenannten Verbindungen als nach den wechselndsten Verhältnissen zusammengesetzt annehmen. Dies wird auch bekräftigt durch den Umstand, dass das Fractioniren mittelst Wasser allein schon Substanzen von verschiedenem C-Gehalte liefert, wie unsere betreffenden, zum Theile auch Schmidt's eigene Analysen verschiedener Wasserfractionen beweisen. Dass Schmelzpunktbestimmungen der verschiedenen Präparate uns nicht geeignet erscheinen, um Schlüsse auf die Reinheit derselben zu ziehen, haben wir schon früher hervorgehoben, und auch die Löslichkeitsversuche sind, wie uns scheint, nicht recht beweisend, denn dass scheinbare Ungereimtheiten beim Fractioniren des alten Picrotoxins vorkommen, darauf haben wir schon früher hingewiesen auch bei Substanzen, die nach ihrem C-Gehalte Gemische sein mussten und bei denen etwa eine leichtere Abtrennung des einen oder andern, nach Schmidt's Ansicht durch Zerlegung entstandenen Productes doch auch zu erwarten gewesen wäre.

Auch die Auseinandersetzungen von Schmidt (l. c. p. 324), die Wirkungen des Benzols auf altes Picrotoxin betreffend, können wir als einen richtigen Beweis gegen unsere Ansicht nicht gelten lassen. Dass sich ein künstlich bereitetes Gemisch von Picrotin mit dem Körper $C_{15}H_{16}O_6$ etwas anders verhält als das natürliche, wird ebenfalls nicht besonders schwer gegen uns ins Gewicht fallen. Würde dieses aber wieder ganz gleich dem natürlichen sein, so hätte man aus diesem Umstande ebenso folgern können, das alte Picrotoxin sei eine Verbindung, die sich durch Zusammenauflösen der Bestandtheile wieder gebildet habe, als man dies aus dem entgegengesetzten Verhalten gefolgert hat.

Was nun das Picrotin betrifft, so hat Schmidt im Wesentlichen die von uns gemachten Angaben inclusive der Nichtgiftig-

keit desselben bestätigt. Dass man Picrotin nach unserer Methode (Fractioniren aus Benzol und Wasser) vollkommen rein darstellen kann, was Schmidt zu bezweifeln scheint (l. c. pag. 326), erhellt schon daraus, dass wir zuerst ein vollkommen ungiftiges Präparat erhalten haben. Schmidt ertheilt nun dem Picrotin, entgegen der von uns gebrauchten und der früher von ihm selbst provisorisch aufgestellten, die Formel $C_{15}H_{18}O_7$, welche zuerst von Paternò und Oglialaro gebraucht wurde.

Er kommt jetzt zu dieser Ansicht, weil es ihm gelungen ist „einestheils sich in den Besitz eines umfangreicheren analytischen Materials von dem Picrotin zu setzen und anderntheils das Verhalten dieses Körpers gegen Benzoylchlorid mit Erfolg zu studiren.“

Es wird zweckmässig sein, bei dieser Gelegenheit daran zu erinnern, warum gerade diese Formel zuerst und zwar im Widerspruche mit manchen analytischen Daten von Paternò und Oglialoro aufgestellt wurde. Diese Forscher glaubten nämlich das Picrotin als Hydrat des Picrotoxins (neu) auffassen zu sollen unter der experimentell nicht aufrecht zu erhaltenden Annahme, dass die eine dieser Substanzen in die andere überzuführen sei. Auch Schmidt hat, wie aus mehreren Stellen seiner Abhandlung, wenigstens indirect, hervorzugehen scheint, eine solche Überführung nicht annehmen können. Ist nun ein solcher Zusammenhang nicht nachgewiesen und sind beweisende Derivate für die Formel nicht zu erhalten, so ist man eben zur Aufstellung einer solchen ausschliesslich auf die Analyse angewiesen. Die von Schmidt angeführten 16 Analysen zeigen aber ziemliche Differenzen im C-Gehalte (von 57·36 als niedrigster bis 58·09 als höchster Zahl), so zwar dass, die Richtigkeit der Analysen vorausgesetzt, doch wieder auf eine nicht vollständige Homogenität der einzelnen Präparate geschlossen werden muss. Die niedrigeren Zahlen stimmen aber ganz ausgezeichnet mit unserer, die höheren mit der von Schmidt angenommenen Formel. Warum wir die kleinsten Zahlen für den C-Gehalt als die besten ansehen, ist schon früher (Monatshefte II, pag. 798) erörtert. Auch hier glauben wir, dass es nicht gestattet ist, aus solchen Zahlen ein Mittel zu ziehen, das übrigens ganz so gut auf unsere Formel $C_{25}H_{30}O_{12}$, als auf die Formel $C_{15}H_{18}O_7$ stimmt.

Wie früher Paternò und Oglialoro, so verfährt jetzt auch Schmidt, indem er zur Bekräftigung seiner Ansichten sich auf mehrere unserer Picrotinanalysen bezieht. Wir haben aber schon früher bemerkt, dass wir die grösste Anzahl unserer Analysen als Orientirungsanalysen, die Substanzen, von denen sie gemacht wurden, als nicht rein (als Gemische) bezeichneten, dass wir daher das Einbeziehen beliebiger Analysen zur Feststellung von Mittelwerthen nicht zugeben können. Die Analysen, welche wir von reinen, beim Umkrystallisiren sich nicht mehr ändernden Substanzen gemacht haben, gaben auch stets dieselben Werthe und wir können nur hinzufügen, dass wir unserer Zahlen wohl in den allermeisten Fällen auf 0·2 Procent sicher sind. Ob die Bemerkung von Schmidt, durch welche er die etwas niedrigeren C-Gehalte von Löwenhardt zu erklären versucht, auch stillschweigend für uns gilt, können wir allerdings nicht genau wissen, darum sei jedenfalls bemerkt, dass wir alle Analysen nur im Sauerstoffstrome und mit einer hinter dem Schiffchen befindlichen Spirale von oxydirtem Kupfer ausgeführt haben.

Noch sei mit einigen Worten der von Schmidt dargestellten Benzoylverbindung gedacht. Er selbst gibt an, dass sich die bei der Analyse erhaltenen Daten nicht auf ein directes Derivat des Körpers $C_{15}H_{18}O_7$ rechnen lassen, sondern dass man die Annahme machen müsse, es spalte sich bei der betreffenden Reaction zugleich Wasser ab. Damit gelangt er zur Formel

$$C_{15}H_{15}(C_7H_5O)O_6$$

welche als die eines Benzoylpicrotoxins (— picrotoxinins) zu betrachten wäre. Obwohl nun eine Wasserabspaltung bei dieser Reaction nicht gerade nothwendig vorauszusehen war, so wäre sie immerhin möglich und das Product würde erhöhte Bedeutung gewinnen, da sich ja eine Überführung von Picrotin in Picrotoxin annehmen liesse. Allerdings kann auch von den Vertretern der Formel $C_{15}H_{18}O_7$ dieser Schluss nicht gezogen werden, weil die Eigenschaften und die Zusammensetzung des direct aus Picrotoxin (Picrotoxinin) erhaltenen Benzoylproductes nicht mit denen des in Frage stehenden übereinstimmen, weil das Picrotoxin (neu) sich überhaupt ganz eigenthümlich gegen Benzoylchlorid verhält.

Trotzdem wird die Gleichung

$$C_{15}H_{18}O_7 + C_7H_5OCl = C_{15}H_{15}(C_7H_5O)O_6 + HCl + H_2O$$

aufgestellt und die Richtigkeit derselben, sowie die der Formel des Benzoylproductes auch dadurch zu beweisen gesucht, dass sich die durch die Analyse ermittelten Werthe für das letztere mit den anderen Picrotinformeln (und da Schmidt seine früheren definitiv aufgegeben hat, also wesentlich mit unserer) kaum ungezwungen in Einklang bringen lasse. Wir können diese Bemerkung nur auf einen Lapsus des Herrn Schmidt zurückführen, denn hoffentlich wird man folgende Gleichung ungezwungen gelten lassen können:

$$C_{25}H_{30}O_{12} + 3C_7H_5OCl = C_{25}H_{27}(C_7H_5O)_3O_{12} + 3HCl$$

Diese Formel eines dreifach benzoylirten Picrotins verlangt: C—66·2, H—5·0, was ganz vortrefflich mit den analytischen Werthen von Schmidt stimmt.

Paternó und Oglialoro haben früher ein Benzoylpicrotin beschrieben, das Schmidt nicht erhalten konnte. Wir haben keinen Grund, die positiven analytischen Daten der genannten Chemiker zu bezweifeln, und man kann sich wohl vorstellen, dass je nach Umständen bald ein höher, bald ein niedriger benzoylirtes Product entsteht. Dass aber in dem einen Falle Wasser abgespalten werden sollte, in dem anderen nicht, erscheint kaum glaublich, und wenn es in beiden Fällen geschah, so hätten diese Differenzen in den ersten Zahlen von Paternó und Oglialoro einen Ausdruck finden müssen. Unsere Formel ist aber diejenige, welche beide Benzoylverbindungen erklärt, indem P. u. O. das zweifach, Sch. das dreifach substituirte Picrotin erhalten haben. Dies, mit den oben mitgetheilten Erwägungen zusammengehalten, scheint entschieden für unsere Ansicht zu sprechen.

Wie sehr die Erfahrungen, welche Herr Schmidt gesammelt hat, mit den Resultaten von Paternó und Oglialoro übereinstimmen, nachdem ein Zusammenhang zwischen Picrotoxin und Picrotin nicht erwiesen ist, die analytischen Daten nicht gut stimmen, eine ganz andere Benzoylverbindung des Picrotins entstand und die vollkommene Ungiftigkeit des Picrotins constatirt

werden musste, mag sich Jeder selber mit Zuhilfenahme der älteren Abhandlungen zurechtlegen.

Wir haben uns nun, wie wir hoffen, hinsichtlich des Vorwurfes unrichtige Angaben gemacht zu haben, gerechtfertigt; wir müssen vorläufig unsere Picrotinformel aufrecht halten und bezüglich der Streitfrage, ob das alte Picrotoxin ein Gemenge oder eine lose Verbindung sei, hervorheben, dass mindestens ebenso viele Gründe für die eine wie für die andere Ansicht sprechen. Jedenfalls aber scheint es aus den Analysendifferenzen erwiesen, dass das, was den verschiedenen Analytikern als „Picrotoxin" vorgelegen hat, ein Gemisch war.